

201125005B

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 竹原 徹郎

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 竹原 徹郎

平成24（2012）年 3月

## C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

### 班員名簿

|    |       |                                 |             |
|----|-------|---------------------------------|-------------|
| 班長 | 竹原 徹郎 | 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学             | 教授          |
| 班員 | 泉 並木  | 武蔵野赤十字病院消化器科                    | 部長          |
|    | 伊藤 義人 | 京都府立医科大学医学系研究科消化器内科学            | 准教授         |
|    | 金子 周一 | 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学            | 教授          |
|    | 永野 浩昭 | 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学             | 准教授         |
|    | 坂本 直哉 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子肝炎制御学      | 寄附講座<br>准教授 |
|    | 芥田 憲夫 | 虎の門病院肝臓センター                     | 医員          |
|    | 野村 秀幸 | 国家公務員共済組合連合会新小倉病院肝臓センター         | 部長          |
|    | 林 紀夫  | 独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院<br>消化器内科学 | 病院長         |
|    | 平松 直樹 | 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学             | 講師          |
|    | 三田 英治 | 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科        | 科長          |

#### [事務局]

大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘二番二号  
Tel: 06-6879-3621  
Fax: 06-6879-3629

## 目 次

|  |     |
|--|-----|
| I. 総括研究報告書   |     |
| C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究  | 1   |
| 竹原 徹郎  |     |
| II. 共同研究報告書  |     |
| Peg-IFN/RBV 治療非著効例に対する再治療効果  | 7   |
| 竹原 徹郎  |     |
| III. 分担研究報告書   |     |
| 1. 血小板減少による肝線維化増悪の分子機序   | 17  |
| 竹原 徹郎  |     |
| 2. C型慢性肝炎に対する宿主遺伝子多型とウイルス変異による治療効果   | 23  |
| 泉 並木   |     |
| 3. C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究   | 26  |
| 伊藤 義人  |     |
| 4. C型慢性肝炎症例における肝臓の低栄養状態とインターフェロン応答・不応答の解析                                    | 37  |
| 金子 周一  |     |
| 5. HCV 陽性肝移植症例に対するステロイドフリー免疫抑制法と<br>preemptive 抗ウイルス療法の意義と IL28B 遺伝子多型に関する研究 | 40  |
| 永野 浩昭  |     |
| 6. C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究   | 45  |
| 坂本 直哉  |     |
| 7. PEG-IFN/RBV 難治例のウイルス学的特徴と新規抗ウイルス療法  | 57  |
| 芥田 憲夫  |     |
| 8. HCV 陽性肝硬変患者における脾臓摘出が CD4 陽性 T 細胞応答に与える影響                                  | 61  |
| 野村 秀幸  |     |
| 9. C型肝炎ウイルスの増殖に対する宿主細胞内マイクロ RNA の影響と<br>C型肝炎における NK 細胞サブセット内 IFN シグナル伝達      | 64  |
| 林 紀夫   |     |
| 10. C型肝炎難治例に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果と<br>効果予測について                     | 71  |
| 平松 直樹  |     |
| 11. HIV 感染合併 C型慢性肝炎に対する Peg-IFN- $\alpha$ 2b・リバビリン<br>併用療法の治療成績と問題点          | 76  |
| 三田 英治  |     |
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表   | 81  |
| V. 研究成果の刊行物・別刷   | 103 |

# I. 総括研究報告

平成 21 年～23 年度厚生労働省科学研究費  
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）  
総括研究報告書

## C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

研究代表者： 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨： C 型肝炎に対する標準治療は PEG-IFN/RBV 併用治療であるが、その著効率は 1 型高ウイルス量症例で 40~50%、その他の症例で 70~80%にとどまっている。PEG-IFN/RBV 治療は 2004 年 12 月に認可され、現在までに 16 万人以上に投与が行われたと推計されているが、その半数の 8 万人以上が残念ながら非著効例として、HCV 感染からの離脱に至れずにいる。同治療でウイルスが排除できない患者は今日的な意味での C 型肝炎の難治群であり、プロテアーゼ阻害剤などを加えた 3 剤併用治療の開発が期待されている。PEG-IFN/RBV 併用治療非著効例に対する再治療は一般には推奨されていないが、同治療が年々最適化されていく流れのなかで、前治療の効果を勘案し、再治療の適応を明確にすることは、経年的に増え続ける同治療非著効例に対する対策として喫緊の課題である。本研究では具体的に以下のことを明らかにする目的で研究を行った。

- 1) PEG-IFN/RBV 併用治療無効・再燃例に対する再治療成績を解析し、再治療効果のエビデンスを創出するとともに、再治療の適応の具体的な提言を行う、
- 2) PEG-IFN/RBV 治療に対して真に抵抗性の患者群（治療最適化後も無効あるいは再燃をきたす症例）を抽出し、その臨床的特徴を明らかにするとともに、その病態を分子生物学的および免疫学的に解明する、
- 3) プロテアーゼ阻害剤をはじめとした新規薬剤の治療効果と治療効果を規定する臨床要因および病態を明らかにする、
- 4) その他の C 型肝炎難治群として、肝移植後の C 型肝炎、HIV 合併例、線維化進展例を取り上げ、このような患者群に対する治療法の確立と難治化メカニズムの解明を目指す。

### A. 研究目的

2004 年 12 月に PEG-IFN/RBV 治療が認可され、現在までに 16 万人以上の治療が行われたと推計されている。残念ながら、1 型高ウイルス量症例を中心に約 8 万人以上が同治療非奏効例（無効例、再燃例）となっており、この数は今後も経年的に増加し

膨大な数にのぼることが確実視されている。

このような患者群は全体としては再治療を行っても難治であることが予想され、一般には抗ウイルス治療の適応とはなっていない。前治療が無効・再燃となった要因は様々であり、動かし難い患者要因やウイルス要因がある一方で、薬剤投与の遵守率や投与

期間など、治療が最適化されていたかどうかも大きな問題である。1型高ウイルス量症例に対する標準的治療は48週投与であるが、LVR例に対しては72週投与が推奨されるようになり、2009年度からは公費助成の対象となっている。刻々と積み重ねられるPEG-IFN/RBV治療のエビデンスと、標準治療が個別化される流れのなかで、前治療（必ずしも最適化されていない可能性）が非奏効であった患者から再治療の適応症例を拾い上げていくことは、根治的治療の対象外とされているこれらの患者に対して大きな福音となる。また、このような作業を通じて、PEG-IFN/RBV治療の真の難治例の病態が明らかとなり、新規治療法の適応の明確化にもつながる可能性がある。本研究ではPEG-IFN/RBV治療に無効・再燃であった患者群、線維化進展/血小板減少例、高齢者、肝移植後のC型肝炎再発、HIV感染合併例を「C型肝炎難治症例」として捉え、このような患者群における根治を目指した抗ウイルス治療の戦略を構築するとともに難治化のメカニズムを解明することを目的に研究を行う（図1）。

## B. 研究方法

### 1) PEG-IFN/RBV 併用治療の再治療効果の検討

PEG-IFN/RBV 併用治療にて著効が得られず、同併用療法による再治療を施行したC型慢性肝炎193例を対象とした後向き解析を多施設共同で行った。

### 2) PEG-IFN/RBV 治療に対して抵抗性の患者群の臨床的背景および病態の解析

### 3) PEG-IFN/RBV/TVR 治療の治療効果と難治要因の解析

### 4) 肝移植後C型肝炎、HIV合併例に対する抗ウイルス治療の解析

### 5) C型肝炎の難治化メカニズムの解明

具体的には血小板減少、脾腫、Fisher比低下、HCVコアアミノ酸置換がC型肝炎の病態に与える影響を検討した。

## C. 研究成果

### 1) PEG-IFN/RBV 再治療効果

PEG-IFN/RBV 治療非奏効例に対する再治療効果はGenotype 1型での著効率は48%、Genotype 2型での著効率は63%であった。Genotype 1型においては、初回治療p-EVR達成例あるいは再治療開始時低ウイルス量例(<5 Log IU/ml)では著効が得られやすく、再治療の良い適応であると考えられた。また、初回治療再燃例での再治療においては、初回治療に比しRBV投与量が増加し、投与期間が延長した症例では著効が得られやすいことが示された。再治療においては、たとえEVRが達成されても、48週投与に比し72週投与のほうが著効率が優れていた。

### 2) PEG-IFN/RBV 併用治療における宿主因子の解析

PEG-IFN/RBV 治療における治療効果に関連する宿主因子を解析した。IL28Bのminor alleleでは治療中にHCV RNAが陰性化しない無反応例が54%であるが、著効が16%にみられた。IL28Bがmajor alleleでは著効が54%であった。IL28Bがminor alleleであっても著効が得られた例ではHCV RNA陰性化が遅延する例が多いが、72週間の延長治療により13例が著効となり、このうち56%がITPAがminorで貧血になりにくい例であった。ITPAがminor

allele の場合は RBV の投与量が十分確保できるため、著効が得られると考えられた。

### 3) PEG-IFN/RBV 併用治療の治療効果予測

SVR と非 SVR で多変量解析を行い、オッズ比をもとに以下の著効予測式（男性 2 点 + 低 HCV RNA 量（1000KIU/ml 以下） 3 点 + 血小板高値（15 万/ul 以上） 1 点 + 低年齢（60 歳以下） 1 点）を作成した。この予測式の妥当性が他のコホートを用いた解析により検証された。

### 4) PEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用治療におけるウイルス/宿主因子の解析

3 剤併用療法の SVR に影響する治療前のウイルス・宿主因子について検討した。初回治療/前治療再燃/前治療無効例の SVR 率は 76/90/27% であった。コアアミノ酸 70 番野生型と IL28B major allele が SVR に寄与する独立因子であった。

### 5) コアアミノ酸変異の意義

コア 70/91 変異 HCV-JFH1 クローンではウイルスの細胞内への蓄積傾向がみられ、IFN 応答能が低下していた。このメカニズムとして、ER ストレスの誘導による IL-6 産生の増加と、それによる SOCS1/3 の誘導が関与していた。C 型慢性肝炎患者では健常者に比し血清 IL-6 が高値であり、PEG-IFN/RBV 投与後に IL-6 が低下する症例で治療効果が高かった。

### 6) 高齢者に対する対策

高齢者 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用治療において、1 型高ウイルス量群においても EVR が得られれば非高齢者と遜色なく、また LVR 例では長期投与によって著効率が向上した。Others では高齢者でも良好な著効率が得られ、良い適応であると考え

られた。

### 6) IFN 応答性と肝臓の栄養状態

肝臓の低栄養状態の指標である Fisher 比の低下は IFN 治療抵抗性と有意に関連した因子であった。肝臓における網羅的遺伝子発現解析から Fisher 比の低下は肝臓の mTOR シグナル低下と関連することが示された。培養細胞の検討では低アミノ酸状態では mTORC1 の下流である pS6K の発現低下と同時に pSTAT1 の発現低下が認められた。HCV 感染クローンをを用いた検討では低アミノ酸状態では HCV の複製亢進が起こり、BCAA 添加により HCV の複製は抑制された。また ISG の一つである Mx の発現は BCAA 添加により誘導された。In vitro において、アミノ酸飢餓は Foxo3a の脱リン酸化を誘導し、発現増強した。Foxo3a は SOCS3 の転写を直接増強した。Fisher 比の低い患者の肝組織では、Foxo3a の発現が増強していた。

### 7) HCV 感染時におけるマイクロ RNA 発現変化

HCV 感染時に変動する miRNA として mir-192, -194, -215, -320, -491 が同定され、そのうち mir-192, -215, -491 は HCV の増殖を促進する働きがあることが示された。mir-192, -215 については、HCV IRES 活性や、細胞内シグナルに HCV 増殖を制御するような明らかな変化は見られなかった。mir-491 は PI3 kinase/Akt 活性を抑制することにより HCV の増殖を促進するものと考えられた。これら miRNA は HCV 抑制における標的になる可能性が示唆された。

### 8) 脾臓の免疫機能に与える意義

C 型肝炎硬変患者の末梢血および脾臓では PD-1 陽性の CD4 T 細胞が増加していた。



同様に PD-L1、PD-L2 の陽性率も上昇がみられた。摘脾術後に末梢 CD4 陽性 T 細胞の反応性が回復し、その一部は PD-1 発現低下を介していることが示された。

9) 血小板減少が肝線維化に与えるインパクト

遺伝子改変により作成した血小板減少マウスでは胆汁うっ滞性肝障害による肝線維化が促進された。培養細胞系を用いた検討により、血小板は肝星細胞のコラーゲン産生を HGF/c-Met 経路を介して抑制していることが明らかとなった。血小板減少マウスでは胆汁うっ滞時の肝臓内の Met のリン酸化が低下しており、HGF を補充することにより、肝線維化は野生型マウスと同程度まで改善した。

10) 血小板減少例に対する対策

C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用治療においては、血小板数が 12 万/mm<sup>3</sup> 未満の症例で PEG-IFN が減量されることが多いことが示された。また、IFN 治療目的で摘脾を行う場合、血小板は平均 7.2 万/mm<sup>3</sup> から 14.1 万/mm<sup>3</sup> まで増加し、確実に治療導入することができると考えられた。

11) 移植後 C 型肝炎に対する対策

HCV 陽性症例に対する肝移植後の HCV 肝炎再発に対して、術後免疫抑制としてステロイドを使用しないステロイドフリー免疫抑制法と術後早期から低用量より開始する preemptive IFN/RBV 治療を導入し、HCV の再発予防を検討した。その結果、低用量 preemptive IFN/RBV 治療は肝移植後 HCV 肝炎再発予防に有効であり、さらにステロイドフリー免疫抑制法を併用することがより効果的であることが示された。

12) HIV 合併例の対策

PEG-IFN/RBV 治療を行った HIV 感染合併 C 型肝炎症例 27 例を検討した。Genotype 1 型 18 例中、HCV RNA 量が 1,000 KIU/mL 以上の 11 例からは著効例はなかったが、同未満の 7 例からは 2 例に著効が得られた。

D. 考察と結論

PEG-IFN/RBV 併用治療により著効が得られなかった症例に対する再治療効果は Genotype 1 で 48%、Genotype 2 で 63%であった。Genotype 1 においては前治療 pEVR 達成例あるいは再治療時の HCV RNA 量が 5 log 未満の症例では治療効果が得られやすく、再治療を考慮すべき患者集団であると考えられる。また、再治療効果を得るためには、再治療期間を延長するなど RBV の投与量を十分に確保することが必要である。

PEG-IFN/RBV 治療における難治要因として IL28B minor allele、コアアミノ酸 70 番置換、肝線維化進展/血小板減少、高齢、PEG-IFN/RBV 前治療無効をあげることができる。高齢者に対しては副作用の回避の視点から治用開始後のウイルス減少率を指標にした中止・継続の判断がより重要である。また PEG-IFN/RBV/TVR 治療においても、引き続き IL28B minor allele、コアアミノ酸 70 番置換、前治療無効は難治に関連する因子であると考えられる。

難治化のメカニズム (図 2) として、コアアミノ酸置換を有するウイルスでは HCV の放出が抑制され、IL-6/SOCS3 経路を介して IFN 抵抗性が付与される可能性がある。進展した肝疾患にみられる Fisher 比の低下は、mTOR シグナルと Foxo3a/SOC3 経路を介して IFN $\alpha$  応答性を不良にすることが

示唆された。

C 型肝炎では肝疾患が進展すると血小板が減少するが、血小板減少が肝線維化を増悪させることが明らかとなり、vicious circle が形成されることが示された。また、線維化進展例では脾臓での CD4 T 細胞の PD-1 発現が増強し免疫を負に制御している可能性が示された。血小板減少症例に対する対策として摘脾の有効性が示唆された。

移植後 C 型肝炎に対する対策としてステロイドフリーで患者管理を行い、早期から低用量 IFN/RBV 治療を開始することが有用であることが示唆された。

図1

# C型肝炎難治症例の病態と対策

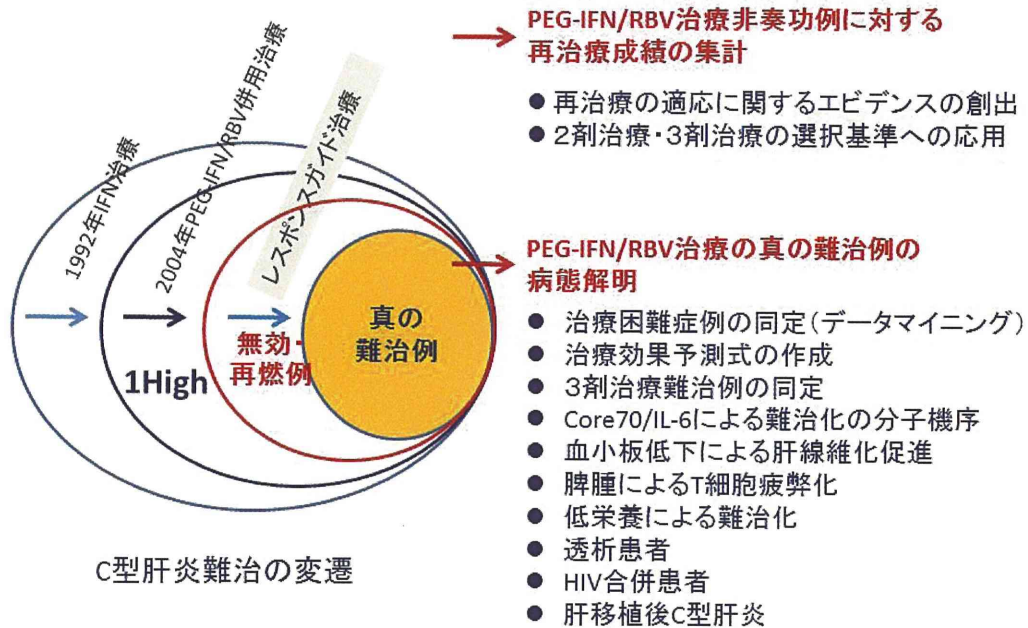
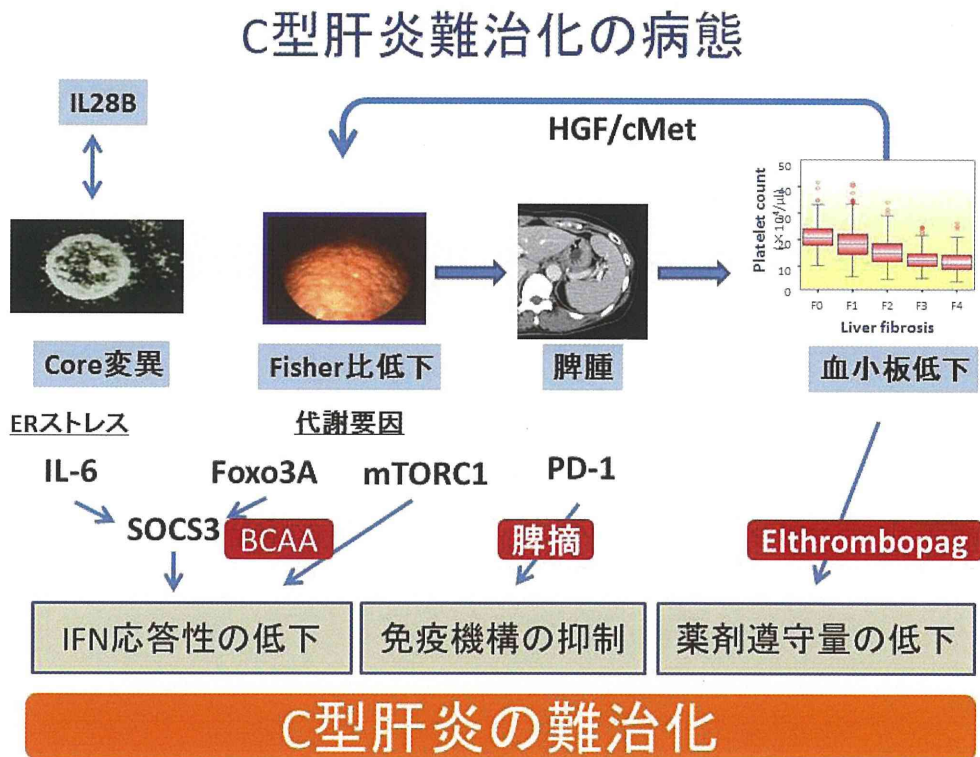


図2



## II. 共同研究報告

平成 21 年～23 年度厚生労働省科学研究費  
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）  
共同研究報告書

## Peg-IFN/RBV 治療非著効例に対する再治療効果

研究代表者： 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨： C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin (RBV) 併用療法の非著効例に対する同療法による再治療は、今後も新規抗ウイルス剤治療非適応例にとって治療選択肢の一つと考えられる。しかし、如何なる患者群で再治療による効果が得られるかは明らかでない。今回、Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用療法非著効例に対する Peg-IFN/RBV の再治療効果について多施設共同研究を行った。Peg-IFN/RBV 初回治療完遂例に対する再治療効果は Genotype 1 型で 47%、Genotype 2 型で 63%であった。Genotype 1 型においては初回治療再燃例、再治療開始時低ウイルス量症例において再治療効果が得られやすく、再治療の良い適応であると考えられた。再治療効果を得るためには初回治療に比し治療期間を延長し RBV 投与量を増やすことが重要であることが示唆された。特に、再治療時においては EVR 達成例であっても、72 週投与が 48 週投与に比し治療効果が優れていた。

共同研究者

林 紀夫 関西労災病院

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器内科  
部長

伊藤義人 京都府立医科大学消化器内科学  
准教授

坂本直哉 東京医科歯科大学分子肝炎制御  
学 寄付講座准教授

芥田憲夫 虎の門病院肝臓センター 医員

野村秀幸 国家公務員共済組合連合会新小  
倉病院内科 部長

三田英治 国立病院機構大阪医療センター  
消化器科 科長

### A. 研究目的

1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の第一選択は Peg-IFN/RBV 併用療法であるが、同併用療法においても約半数ではウイルス排除が得られず、このような難治例の割合は経年的に増加すると予想される。Peg-IFN/RBV 併用療法の非著効例において、同併用療法による再治療は、今後も新規抗ウイルス治療非適応剤にとって治療選択の一つと考えら

れるが、如何なる患者群で再治療による効果が得られるかは明らかでない。今回、Peg-IFN/RBV 併用療法での非著効例における同療法の再治療効果を検討し、再治療の適応症例の特徴と、再治療での治療効果向上に關与する因子を明らかにすることを目的に、多施設共同の後向き研究を行った。

## B. 研究方法

Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用療法にて著効が得られず、Peg-IFN $\alpha$ 2a or  $\alpha$ 2b/RBV 併用療法による再治療を施行した C 型慢性肝炎 193 例を対象とした。対象を初回治療完遂例と副作用中止例 (28 例) に区分し、HCV-RNA の消失についてはアンプリコア定性法 (< 50 IU/ml) で検討し、治療開始 12 週での HCV-RNA 減少が 2 log 未満である症例、治療開始 24 週での HCV-RNA が陽性である症例を無効例と判定した。IL28B、ITPA の SNP 解析は既報のごとく行った。

## C. 研究成果

### 【初回治療完遂例】

初回治療効果が判定できた症例は 113 例であった (パネル 1, 2)。

Genotype 1 型: 全症例における著効率 (再治療での治療期間は不問) は 48% (42/87) であった (パネル 3)。再治療において使用する Peg-IFN 製剤間については有意差を認めなかった。再治療における SVR に關与する因子として、単変量解析で前治療での治療反応性と再治療開始時の HCV-RNA 量が抽出された (パネル 4)。初回治療再燃例で著効率は 67% (36/54)、無効例で 16% (5/32) であった ( $p < 0.0001$ )。また、初回治療で p-EVR (治療開始 12 週時: 2 log 以上の

HCV-RNA 減少) が得られた症例で 63% (34/54)、p-EVR が得られなかった症例で 9% (2/22) であった ( $p < 0.0001$ ) (パネル 5)。再治療開始時 HCV-RNA 量 < 5 log の症例では、著効率が有意に高率であった (< 5 log; 100%, 11/11 vs. 5 log  $\leq$ ; 38%, 26/69,  $p < 0.05$ ) (パネル 6)。再治療時の治療期間については、再治療時 RVR 達成例、LVR 達成例では 48 週投与と 72 週投与で著効率に差を認めなかったが、EVR 達成例については 48 週治療より 72 週治療のほうが有意に治療成績は良好であった (パネル 7)。前治療再燃例における治療因子の比較では、再治療時著効が得られた症例では、前治療時に比し再治療時に治療期間が有意に延長していた (パネル 8)。IL28B については major 症例の SVR 率が 67% (18/38) で minor 症例の 36% (4/11) に比し良好であったが、両群間に有意差は認めなかった。ITPA については major 症例で 65% (13/20)、minor 症例で 50% (4/8) の SVR であり、両群間に差を認めなかった (パネル 9)。

Genotype 2 型: 全症例における著効率 (再治療での治療期間は不問) は 63% (17/27) であった (パネル 3)。若年者において再治療成績が良い傾向がみられた (パネル 10)。再治療時 24 週治療群と 48 週治療群の間には治療成績に大きな差はみられなかった (パネル 11, 12)。

### 【初回治療副作用中止例】

初回治療副作用中止例の再治療完遂率は 89% (25/28) であり、再治療完遂例の著効率は 1 型: 50% (8/16)、2 型: 75% (3/4) であった (パネル 13)。

#### D. 考察と結論

Peg-IFN/RBV 治療非著効例に対する TVR/Peg-IFN/RBV 3 剤治療の成績は前治療再燃例に対しては 88.1%の著効率、無効例に対しては 34.1%と報告されている（国内第 III 相開発試験）。一方、レスポンスガイド治療導入前に行われた Peg-IFN/RBV 治療は必ずしも最適化されていなかった可能性もあり、至適化された Peg-IFN/RBV 再治療によりウイルスが排除される可能性がある。今回の全国調査により Peg-IFN/RBV 治療非奏効例に対する再治療効果は Genotype 1 型での著効率は 48%、Genotype 2 型での著効率が 63%であることが明らかとなった。Genotype 1 型においては、初回治療 p-EVR 達成例では再治療効果が得られやすく、再治療の良い適応であると考えられる。また、再治療開始時低ウイルス量（< 5 Log IU/ml）では著効が得られやすい。初回治療再燃例での再治療においては、初回治療に比し RBV 投与量が増加し、投与期間が延長した症例では著効が得られやすいことが示された。また、初回治療で非奏功であった患者では、再治療で EVR が得られても、72 週の延長投与を行う方が SVR 率が高くなる可能性が示唆された。

Peg-IFN/RBV 初回治療非奏功例に対する抗ウイルス治療に関しては、TVR 3 剤治療とともに Peg-IFN/RBV 2 剤治療も適応となる症例があることが明らかとなった。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H,

Mita E, Ito T, Inui Y, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Ishida H, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. J Gastroenterol 2011 Aug 46 (8): 1031-1037.

##### 学会発表

なし

#### F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

パネル1

初回治療完遂例 (Serotype1)

|  | All patients       |              | Previous treatment relapser |              | Previous treatment non responder |              |
|--|--------------------|--------------|-----------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
|  | Previous treatment | Re-treatment | Previous treatment          | Re-treatment | Previous treatment               | Re-treatment |
| Number   | 86                 |              | 54                          |              | 32                               |              |
| Sex: male / female                             | 46 / 40            |              | 28 / 26                     |              | 18 / 14                          |              |
| Age (y.o.)                                     | 58.1 ± 8.3         | 60.0 ± 8.5   | 58.1 ± 8.1                  | 60.3 ± 8.4   | 57.9 ± 8.9                       | 59.6 ± 8.8   |
| White blood cells (/mm <sup>3</sup> )          | 4779 ± 1383        | 4610 ± 1443  | 4917 ± 1290                 | 4692 ± 1035  | 4546 ± 1520                      | 4462 ± 1993  |
| Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )                | 2478 ± 930         | 2355 ± 1071  | 2618 ± 846                  | 2479 ± 805   | 2225 ± 1033                      | 2105 ± 1454  |
| Hemoglobin (g/dl)                              | 13.7 ± 1.2         | 13.5 ± 1.7   | 13.9 ± 1.2                  | 13.7 ± 1.6   | 13.5 ± 1.3                       | 13.1 ± 1.9   |
| Platelets (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 16.0 ± 5.9         | 16.6 ± 6.2   | 17.1 ± 6.3                  | 17.7 ± 6.1   | 14.1 ± 4.7                       | 14.7 ± 6.2   |
| ALT (IU/l)                                     | 75 ± 51            | 73 ± 72      | 75 ± 57                     | 70 ± 76      | 75 ± 39                          | 78 ± 64      |
| Histology: Activity; 0-1 / 2-3                 | 29 / 29            |              | 20 / 18                     |              | 9 / 11                           |              |
| Fibrosis; 0-2 / 3-4                            | 45 / 14            |              | 31 / 8                      |              | 14 / 6                           |              |
| Serum HCV RNA (KIU/ml)                         | 1600               | 850          | 1600                        | 980          | 1550                             | 800          |
| IL28B SNP: rs8099917; TT / TG                  | 26 / 11            |              | 24 / 5                      |              | 2 / 6                            |              |
| ITPA SNP: rs1127354; CC / CA                   | 20 / 7             |              | 15 / 6                      |              | 5 / 1                            |              |
| Core 70: wild / mutant                         | 11 / 11            |              | 6 / 6                       |              | 5 / 5                            |              |
| Core 91: wild / mutant                         | 15 / 7             |              | 9 / 3                       |              | 6 / 4                            |              |
| ISDR: 0-1 / 2-                                 | 15 / 1             |              | 9 / 0                       |              | 6 / 1                            |              |
| Peg-IFN type: α2a / α2b                        | 0 / 86             | 41 / 45      | 0 / 54                      | 29 / 25      | 0 / 32                           | 12 / 20      |

パネル2

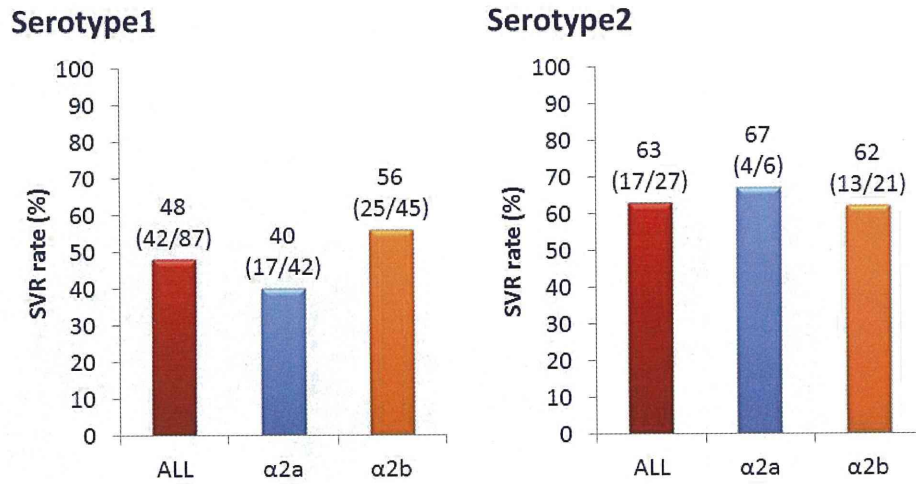
初回治療完遂例 (Serotype2)

|  | All patients       |              | Previous treatment relapser |              | Previous treatment non responder |              |
|--|--------------------|--------------|-----------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
|  | Previous treatment | Re-treatment | Previous treatment          | Re-treatment | Previous treatment               | Re-treatment |
| Number   | 27                 |              | 25                          |              | 2                                |              |
| Sex: male / female                             | 15 / 12            |              | 13 / 12                     |              | 2 / 0                            |              |
| Age (y.o.)                                     | 58.9 ± 8.2         | 60.0 ± 8.1   | 58.4 ± 8.3                  | 59.4 ± 8.2   | 64.7 ± 1.8                       | 66.4 ± 2.2   |
| White blood cells (/mm <sup>3</sup> )          | 5195 ± 1473        | 4724 ± 1266  | 5298 ± 1428                 | 4758 ± 1248  | 3970 ± 2022                      | 4300 ± 1980  |
| Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )                | 2561 ± 827         | 2389 ± 941   | 2655 ± 794                  | 2425 ± 953   | 1479 ± 45                        | 1710         |
| Hemoglobin (g/dl)                              | 14.4 ± 1.3         | 14.0 ± 1.2   | 14.6 ± 1.1                  | 14.2 ± 1.1   | 12.2 ± 1.9                       | 11.8 ± 0.4   |
| Platelets (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 18.0 ± 5.7         | 16.8 ± 5.2   | 18.5 ± 5.1                  | 17.1 ± 4.8   | 12.1 ± 10.8                      | 12.7 ± 10.3  |
| ALT (IU/l)                                     | 57 ± 46            | 42 ± 32      | 60 ± 47                     | 43 ± 32      | 28 ± 15                          | 23 ± 23      |
| Histology: Activity; 0-1 / 2-3                 | 11 / 7             |              | 10 / 7                      |              | 1 / 0                            |              |
| Fibrosis; 0-2 / 3-4                            | 17 / 1             |              | 17 / 0                      |              | 0 / 1                            |              |
| Serum HCV RNA (KIU/ml)                         | 1500               | 700          | 1650                        | 700          | 280                              | 630          |
| IL28B SNP: rs8099917; TT / TG                  | 10 / 4             |              | 9 / 3                       |              | 1 / 1                            |              |
| ITPA SNP: rs1127354; CC / CA                   | 9 / 1              |              | 8 / 1                       |              | 1 / 0                            |              |
| Peg-IFN type: α2a / α2b                        | 0 / 27             | 6 / 21       | 5 / 20                      | 22 / 25      | 0 / 2                            | 1 / 1        |



パネル3

Peg-IFN/RBV再治療効果  
(前治療反応性、再治療期間を考慮せず)



パネル4

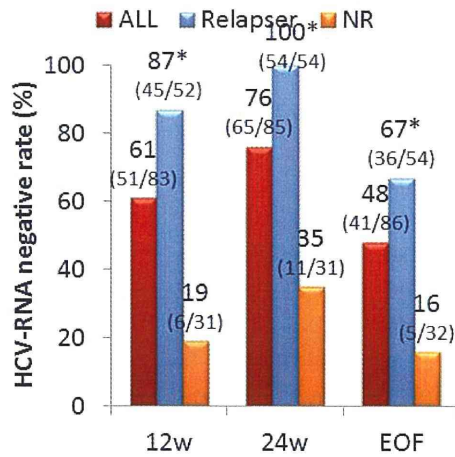
再治療におけるSVRに関する因子(単変量解析)

| Factor  | SVR         | Non-SVR     | p value |
|---|-------------|-------------|---------|
| Number  | 42          | 45          |         |
| Age (y.o)   | 60.3 ± 7.0  | 59.9 ± 9.6  | 0.73    |
| Sex: male / female                                      | 25 / 17     | 22 / 23     | 0.32    |
| Serum HCV RNA (Log IU/ml)                               | 5.8 ± 1.6   | 6.4 ± 0.6   | 0.13    |
| Serum HCV RNA: <5Log / ≥5log                            | 11 / 26     | 0 / 43      | <0.001  |
| White blood cells (/mm <sup>3</sup> )                   | 4677 ± 1025 | 4566 ± 1763 | 0.37    |
| Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )                         | 2415 ± 813  | 2259 ± 1301 | 0.20    |
| Hemoglobin (g/dl)                                       | 13.6 ± 1.6  | 13.4 ± 1.8  | 0.73    |
| Platelets (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )          | 16.8 ± 5.7  | 16.3 ± 6.7  | 0.42    |
| ALT (IU/l)  | 68 ± 68     | 78 ± 75     | 0.45    |
| IL28B SNP: TT / TG                                      | 18 / 4      | 9 / 7       | 0.15    |
| ITPA SNP: CC / CA                                       | 13 / 4      | 7 / 4       | 0.67    |
| Core 70: wild / mutant                                  | 5 / 4       | 6 / 7       | 1.00    |
| Core 91: wild / mutant                                  | 7 / 3       | 8 / 5       | 1.00    |
| ISDR: 0-1 / 2-  | 9 / 0       | 6 / 1       | 0.44    |
| Peg-IFN: α2a / α2b                                      | 17 / 25     | 25 / 20     | 0.16    |
| Peg-IFN dose (μg/kg/week) : α2a                         | 2.89 ± 0.75 | 2.74 ± 0.69 | 0.69    |
| : α2b   | 1.25 ± 0.39 | 1.20 ± 0.32 | 0.59    |
| Ribavirin dose (mg/kg/day)                              | 9.30 ± 2.70 | 9.64 ± 3.20 | 0.51    |
| 1 <sup>st</sup> . Treatment viral response : p-EVR; +/- | 34 / 2      | 20 / 20     | <0.001  |
| : 24w_VR; +/-   | 36 / 5      | 18 / 27     | <0.001  |

パネル5

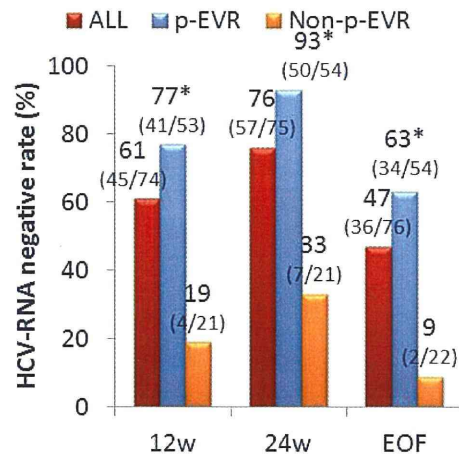
Peg-IFN/RBV再治療効果 (serotype1)  
(前治療反応性別、再治療期間を考慮せず)

Relapser / NR



(\* , p<0.0001; Chi-square test)

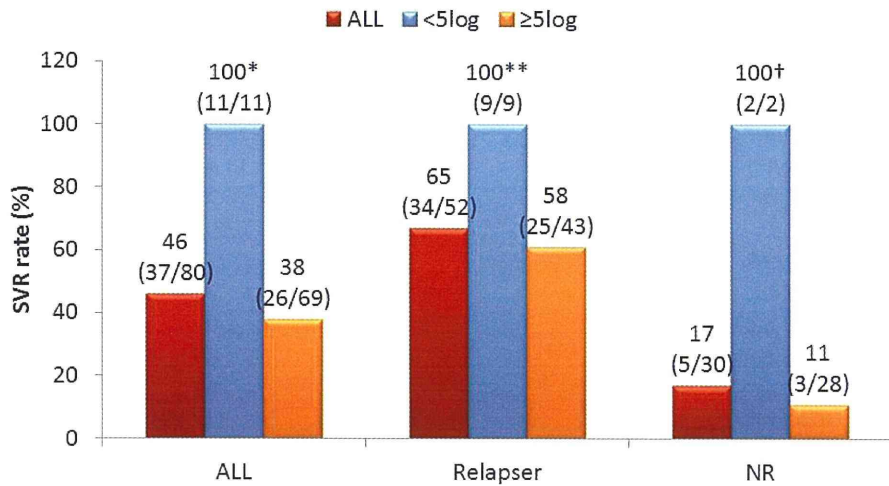
p-EVR / Non-p-EVR



(\* , p<0.0001; Chi-square test)

パネル6

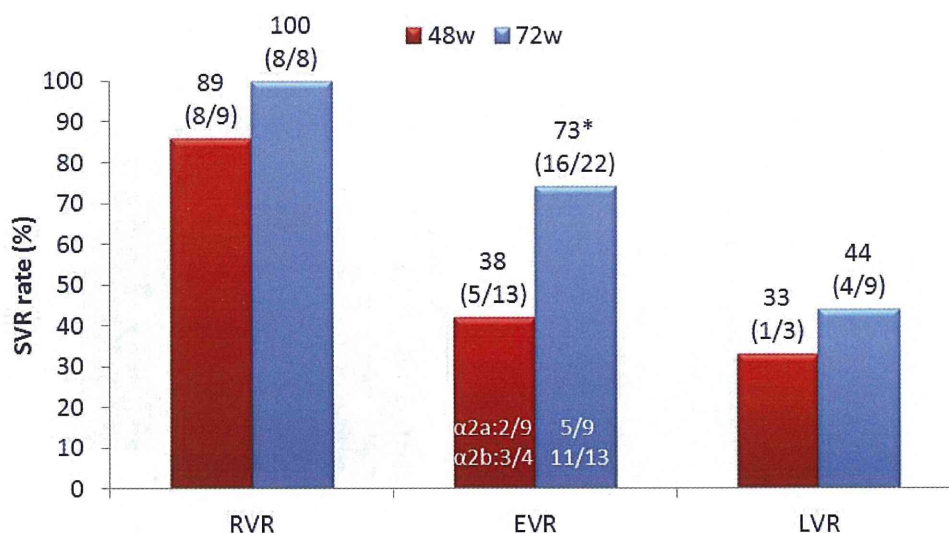
Peg-IFN/RBV再治療効果 (serotype1)  
(再治療期間を考慮せず)



(\* , p=0.001, \*\* , p=0.08, † , p=0.02; Chi-square test)

パネル7

Peg-IFN/RBV再治療効果 (serotype1)  
(再治療反応性別、再治療期間別)



RVR: 治療開始4週でのHCV-RNA陰性  
EVR: 治療開始4週でのHCV-RNA陽性、治療開始12週でのHCV-RNA陰性(p<0.05)  
LVR: 治療開始12週でのHCV-RNA陽性、治療開始24週でのHCV-RNA陰性

パネル8

前治療再燃例における  
再治療での薬剤投与量・投与期間と治療効果

<前治療: Relapse → 再治療: Relapse>

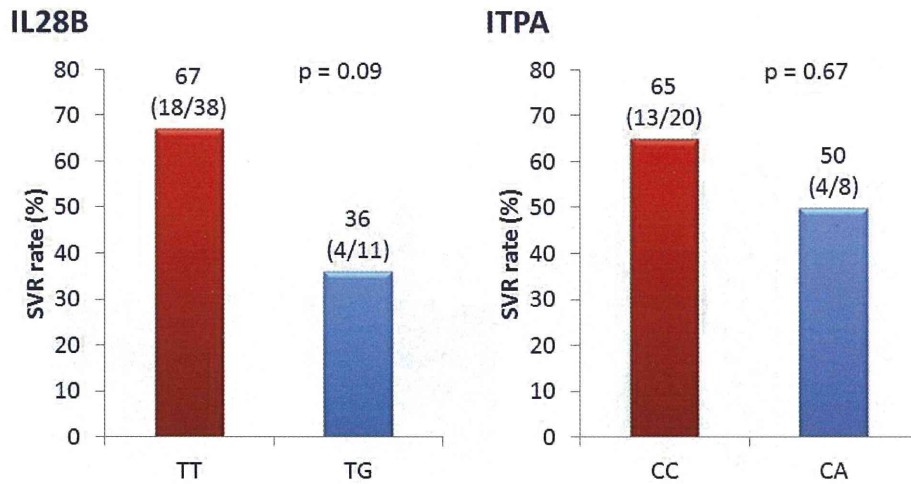
| Factor             | 前治療         | 再治療          | P-value |
|--------------------|-------------|--------------|---------|
| Peg-IFN dose α2b   | 1.24 ± 0.24 | 1.30 ± 0.23  | 0.62    |
| Ribavirin dose     | 9.64 ± 2.29 | 10.21 ± 2.34 | 0.30    |
| Treatment duration | 53.4 ± 10.5 | 58.5 ± 13.1  | 0.19    |

<前治療: Relapse → 再治療: SVR>

| Factor             | 前治療         | 再治療         | P-value |
|--------------------|-------------|-------------|---------|
| Peg-IFN dose α2b   | 1.16 ± 0.08 | 1.23 ± 0.09 | 0.28    |
| Ribavirin dose     | 8.73 ± 2.30 | 9.27 ± 2.89 | 0.11    |
| Treatment duration | 53.2 ± 11.4 | 66.1 ± 12.1 | <0.001  |

パネル 9

Peg-IFN/RBV再治療効果 (serotype1)  
(再治療期間を考慮せず)



パネル 10

再治療におけるSVRに関与する因子(単変量解析)

| Factor   | SVR         | Non-SVR     | p value |
|--|-------------|-------------|---------|
| Number   | 17          | 10          |         |
| Age (y.o)  | 57.7 ± 8.8  | 63.7 ± 5.1  | 0.06    |
| Sex: male/female                                     | 7/10        | 8/2         | 0.11    |
| Serum HCV RNA (Log IU/ml)                            | 5.4 ± 1.4   | 6.1 ± 0.8   | 0.15    |
| Serum HCV RNA: <5Log/≥5log                           | 5/11        | 1/9         | 0.35    |
| White blood cells (/mm <sup>3</sup> )                | 5049 ± 1355 | 4171 ± 910  | 0.10    |
| Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )                      | 2556 ± 1064 | 1999 ± 404  | 0.24    |
| Hemoglobin (g/dl)                                    | 14.1 ± 1.3  | 13.8 ± 1.6  | 0.51    |
| Platelets (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )       | 17.9 ± 5.4  | 14.8 ± 4.3  | 0.17    |
| ALT (IU/l)   | 38 ± 19     | 48 ± 47     | 0.71    |
| IL28B SNP: TT/TG                                     | 6/2         | 4/2         | 1.00    |
| ITPA SNP: CC/CA                                      | 5/1         | 4/0         | 1.00    |
| Peg-IFN: α2a/α2b                                     | 4/13        | 2/8         | 1.00    |
| Peg-IFN dose (μg/kg/week) : α2a                      | 3.23 ± 0.34 | 2.24 ± 2.25 | 1.00    |
| : α2b  | 1.32 ± 0.28 | 1.18 ± 0.23 | 0.21    |
| Ribavirin dose (mg/kg/day)                           | 10.4 ± 2.21 | 10.1 ± 1.31 | 0.44    |
| 1 <sup>st</sup> . Treatment viral response: RVR; +/- | 4/13        | 3/7         | 1.00    |